Aus der III. Chirurgischen Universitäts-Klinik, Berlin
(Robert-Koch-Krankenhaus)
Leiter: Prof. Dr. Kurt Strauß

Operationstrauma und Blutgerinnungszeit

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität in Berlin

vorgelegt von
HEINZ BOCK
aus Mühlhausen i. Thür.

Tag der Promotion: 30. Mai 1940

Buchdruckerei Franz Linke, Berlin NW 7, Marienstr. 13

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Kreuz

Referent: Proj. Dr. Strauß

Korreferent: Prof. Dr. P. Gohrbandt

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern

Einteilung

Blutgerinnung
Verschiedenartige Blutveränderungen nach Operationen
Die Blutgerinnung nach Operationen
Methodik der Versuche
Ergebnisse
Zusammenfassung
Literatur

Blutgerinnung.

Jede Operation hat außer der rein örtlichen Einwirkung auf die verschiedenen Gewebe eine je nach Größe des Eingriffs mehr oder weniger große Wirkung auf den gesamten Organismus. Daß dabei auch das Blut mit seinen verschiedenen Eigenschaften, also auch der Fähigkeit, zu gerinnen, Veränderungen durchmacht, ist in der Chirurgie seit langem bekannt. Auch bei einwandfreier Operationstechnik und sauberen Unterbindungen wird die Prognose bei jeder Operation bis zu einem gewissen Grade durch zwei vorher nicht zu übersehende Gefahren getrübt: Das sind einmal Thrombose und Embolie, und zum anderen Nachblutungen, z. T. rein parenchymatöser Art.

Die Gegenüberstellung dieser Möglichkeiten zeigt schon, daß es sich dabei um Veränderungen in der Gerinnungsfähigkeit des Blutes handeln muß.

In dieser Arbeit wird versucht, zu zeigen, in welcher Weise die Blutgerinnung nach Operationen verändert ist, und ob die Möglichkeit besteht, aus Blutgerinnungsversuchen vor dem Eingriff, oder der Art und Größe der gesetzten Wunde Schlüsse auf die postoperativen Blutgerinnungsveränderungen zu ziehen, was für eine Prophylaxe von Bedeutung wäre. Denn obgleich zwischen Blutgerinnung und Thrombose kein direkter Zusammenhang besteht, hat sich doch gezeigt, daß in Fällen verlangsamter Gerinnung auch regelmäßig die Thrombenbildung nicht normal ist, so daß doch Abhängigkeitsbeziehungen zwischen beiden vorhanden sein müssen.

Seit der Veröffentlichung der grundlegenden Arbeit Alexander Schmidts: „Ueber den Faserstoff und die Ursache seiner Gerinnung" im Jahre 1861 ist ein dreiviertel Jahrhundert vergangen, ohne daß die Lehre von der Blutgerinnung als abgeschlossen betrachtet werden kann. Eine verwirrende Anzahl von Namen für die bei der Blutgerinnung wirksamen Komponenten ist geprägt worden, ohne den Vorgängen im einzelnen dadurch näher zu kommen.

Zahlreiche Theorien tauchten auf, widersprachen sich aber häufig in grundsätzlichen Punkten.

Noch ist es nicht eindeutig geklärt, ob es sich um Fermentwirkungen handelt, ob ein oder mehrere Fermente beteiligt sind, welche Rolle das Calcium spielt und schließlich, welche Aktivatoren und Hemmungskörper die Blutgerinnung beeinflussen.

Nach einer heute fast durchweg anerkannten Vorstellung kommt die Blutgerinnung in ihren Grundzügen dadurch zu-

stande, daß ein in der Leber gebildeter, im Plasma gelöster Eiweißkörper, der globulinartig gebildet ist, das Fibrinogen, in das unlösliche Fibrin umgewandelt wird. Dieses scheidet sich zuerst in Form kleiner Nädelchen ab, verwächst dann unter Einschluß zelliger Elemente netzartig, um schließlich zu einem gelatinösen Blutkuchen zu gerinnen (Schittenhelm). Als letztes erfolgt eine Retraktion des Blutkuchens unter Auspressung des Serums. In diesem Serum ist im Gegensatz zum Plasma Thrombin (A. Schmidt) vorhanden, das die Fähigkeit besitzt, Fibrinogen in Fibrin umzuwandeln. Danach entsteht Thrombin also erst extravaskulär, wenn Blut mit benetzbaren Fremdkörpern in Berührung kommt, wahrscheinlich unter Beteiligung der geformten Elemente (Leukozyten, Blutplättchen).

Demgegenüber glauben Nolf, Dykerhoff, Kürten, daß in der Flüssigkeit des strömenden Blutes alle Substanzen vorhanden sind, um Thrombin und Fibrin zu bilden. Aeußere Faktoren seien am Gerinnungsvorgang unbeteiligt. Die beiden letzteren Autoren haben nämlich eine sehr große Bildungsgeschwindigkeit des Thrombins festgestellt, die sie veranlaßte anzunehmen, daß im strömenden Blut bereits fertiges Thrombin vorhanden sei. Die Tatsache, daß das Blut innerhalb der Blutbahn nicht gerinnt, wird durch Anwesenheit eines antikoagulierend wirkenden Stoffkomplexes erklärt. Außerdem fehlt bei unverletzter Intima ein auslösendes Moment.

Die Thrombinentstehung stellt einen verwickelten Vorgang dar. Mindestens drei Faktoren sind daran beteiligt:

1. ein calciumfreier Thrombinrest (= Thrombogen — Morawitz, = Prothrombin — Schmidt, = Plasmozym — Fuld, = Serozym — Bordet),
2. Calcium,
3. Thrombokinase. Darunter versteht man gerinnungsaktive Zellsubstanzen, die von den zelligen Elementen des Blutes geliefert werden. Sie aktivieren wahrscheinlich das Thrombin durch Ausschalten von Hemmungskörpern; denn Dykerhoff und Kürten konnten einwandfrei nachweisen, daß bei Ausschaltung der Hemmungskörper fertiges Thrombin auch in Abwesenheit von Calciumionen und Thrombokinase Gerinnung bewirkt. Chemisch ist Thrombokinase nach den herrschenden Ansichten ein Komplex von Lipoid (Kephalin) und Eiweißkörpern.

Fonio hat eine grundsätzliche Einteilung des Gerinnungsvorganges gegeben.

I. Phase: Die Reaktionszeit. Das ist die Bildungszeit des Thrombins aus seinen Vorstufen.

II. Phase: Die Gerinnungsdauer. Das ist die Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin unter der Wirkung des Thrombins.

III. Phase: Die Serumauspressung.

Wenn man diese Einteilung nach den oben genannten Anschauungen ergänzt, wäre die erste Phase die Bildung des aktiven Thrombins aus den genannten Komponenten. Hinzu kommt die Aktivierung des im strömenden Blute vorhandenen Thrombins durch Ausschaltung von Hemmungskörpern.

Die zweite Phase, die unter der Thrombinwirkung erfolgende Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin, bedarf auch der Klärung. Heute sieht man diesen Vorgang mehr als kolloidchemischen Prozeß an, während man früher an eine Art Spaltung des Fibrinogens (Abspaltung des Fibrinoglobulins) gedacht hatte. Nach Herzfeld und Klinger wird das Fibrinogen durch seine eigenen Abbauprodukte, die als Na-Cl-Verbindungen anwesend sind, in kolloidaler Lösung gehalten. Durch das Thrombin werden diese Abbauprodukte verdrängt, und dadurch wird das Ausfallen des Fibrinogens veranlaßt.

Physikalisch-chemisch ist auch die Betrachtungsweise Hekmas. Er sieht in dem Fibrinogen den Sol- und in dem Fibrin den Gelzustand desselben Kolloids. Dieses Kolloid hat mit Hilfe eines Elektrolyten (Alkali) Wasser imbibiert, ist also gequollen. Alle Faktoren, die hinreichend wasserentziehend wirken, führen zur Ausscheidung des Fibrins.

Die dritte Phase der Gerinnung ist die Retraktion des Blutkoagulums und die Auspressung des Serums.

Die Rolle des Calcium haben Dyckerhoff und Kürten in Uebereinstimmung mit den Amerikanern Lonks und Scott dahingehend bewiesen, daß kleinste Mengen Ca wesentlicher Bestandteil des Thrombinmoleküls sind, und fest im Molekül verankert sind. Der Ca-Gehalt des strömenden Blutes reicht völlig aus, um den Kalkbedarf des Thrombins zu decken. Freie Ca-Ionen hemmen schwach, sind aber unter physiologischen Bedingungen ohne Einfluß auf die Gerinnung.

Die Blutplättchen scheinen nach neueren Untersuchungen (Lenggenhager) nur nebensächlicher Thrombokinose-Spender zu sein. Ihre Rolle bei der Gerinnung ist es, als Reaktionszentrum zu dienen. Sie adsorbieren Thrombin und Fibrin und verkleben so. Im defibrinierten Blute fehlen sie.

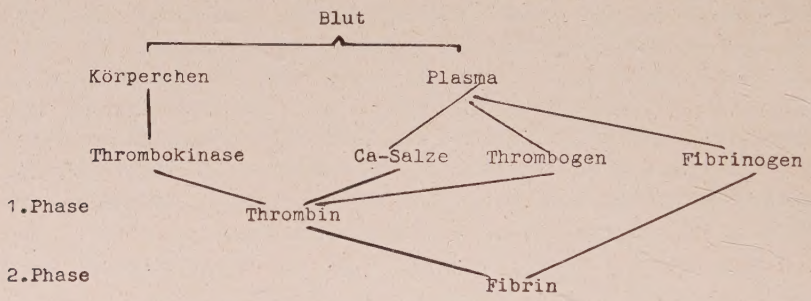
Im ganzen kann man feststellen: Je mehr Tatsachen über die Gerinnung bekannt werden, um so schwieriger ist es, eine

Theorie aufzustellen, die allen Beobachtungen gerecht wird. Als gesichert ist vorläufig nur anzusehen:

Die Entstehung des Thrombins aus dem Zusammenwirken der oben genannten drei Faktoren und die Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin durch Thrombin. Ob das Thrombin ein Ferment ist und katalytisch wirkt, oder ob die ganze Gerinnung ein physikalisch-chemischer Vorgang ist, steht noch im Vordergrund der Diskussion. Die alte Auffassung der Fermentnatur (Schmidt, Morawitz, Bordet, Wöhlisch u. a.) hat noch immer die größte Wahrscheinlichkeit für sich.

Einen Kompromiß beider Anschauungen vertrat Stromber bereits 1911, der sowohl typische Eigenschaften für die Fermentnatur des Thrombins als auch gegen seine Fermentnatur zeigen konnte (u. a. sein quantitatives Verhältnis zum Fibrinogen, seine Temperaturverhältnisse), und der zu dem Schluß kam, daß mehrere Reaktionen nebeneinander verlaufen, also fermentative und physikalisch-chemische.

Schematische Uebersicht über den Vorgang der Blutgerinnung:



Verschiedenartige Blutveränderungen nach Operationen.

Nach Tönnis setzt sich die Einwirkung der Operation auf den Organismus zusammen aus:

1. physischem Schock,
2. Betäubung,
3. Wärmeverlust,
4. operativem Schock,
5. Blutverlust,
6. Hunger und Durst,
7. Wunde,

wobei die ersten fünf Faktoren nur in den ersten 24 bis 36 Stunden wirksam sind, der Einfluß der gesetzten Wunde aber bedeutend länger anhält.

Wenn man sich diese vielfachen Wirkungen der Operation auf den Gesamtkörper vor Augen hält, war von vornherein anzunehmen, daß besonders im strömenden Blut Veränderungen auftreten. Und in der Tat finden sich in der Literatur zahlreiche Untersuchungen über postoperative Verschiebungen der Blutbeschaffenheit gegen die Normalwerte. Um einen Begriff von der Vielseitigkeit der postoperativen Blutveränderungen zu geben, sollen einige davon ganz kurz erwähnt werden, bevor die postoperative Blutgerinnung besonders betrachtet wird.

Cazzamali stellt fest, daß der operative Eingriff eine ständige Senkung der chlorämischen Konzentration der Operierten hervorruft, wobei die Senkung das Cl der Blutkörperchen und des Plasmas betrifft. Gleichzeitig beobachtete er postop. Stickstoffschwankungen, die in 75 Prozent der Fälle in direkter Beziehung zu den chlorämischen Schwankungen stehen.

Robineau fand in allen untersuchten Fällen (36), also 100prozentig, eine je nach Schwere des Eingriffs beträchtliche Erhöhung des Blutharnstoffs. Der Chlorgehalt des Blutes sank jedoch so deutlich, daß er vorschlägt, in den ersten Tagen nach der Operation 15—20 g NaCl in 20—30prozentiger Lösung zu spritzen, um Schocks zu vermeiden.

Ganz ähnliche Ergebnisse in Bezug auf die Verminderung des Cl-Gehaltes und Steigerung des Stickstoffgehaltes fand Zagarese.

Tönnis weist an Hand von Versuchen nach, daß die am 2. bis 4. Tag postop. auch im peripheren, wundfernen Venenblut auftretende deutliche Acidose aus dem Wundgebiet entstanden ist. Ferner fand auch er Erhöhung des Rest N, Erhöhung der Viskosität des Blutserums, Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen sowie vorübergehende Senkung der Alkalireserve.

Als Ursache dieser Veränderungen nimmt Beresow primär eine Störung des KH-Stoffwechsels an. Löhr, Düttmann, von Seemen und Binswanger stellen die Eiweißzerfallsprodukte des Wundgebietes in den Vordergrund.

In Bezug auf die geforderten Elemente des Blutes hat Dahle in allen Fällen eine deutliche Zunahme der Leukozyten mit dem Maximum nach 24 Stunden gefunden, wogegen die Lymphozytenzahl sinkt, und die Eosinophilen während der ersten Tage nach der Operation vollständig fehlen. Auch er beobachtete deutliche Zunahme der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen mit dem Maximum am fünften bis zehnten Tage.

Ueber die postoperativen Blutgerinnungsveränderungen selbst gehen die Meinungen auseinander.

So stellt W. Schultz fest, daß er keinen physiologischen oder pathologischen Zustand kennt, von Haemophilie und schwerer Leberschädigung abgesehen, der gesetzmäßig eine Aenderung der Blutgerinnungszeit herbeiführt.

Bereits in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts fand Cohnheim, daß nach starken Blutverlusten, also auch nach blutreichen Operationen, die Gerinnungszeit verkürzt war.

Geisendörfer beschreibt eine deutliche Beschleunigung der Blutgerinnung für kurze Zeit nach Aethernarkosen, ohne daß hierbei der Gerinnungsablauf selbst beeinflußt wird. Unter Gerinnungsablauf versteht er die Zeit, die vergeht vom ersten Anzeichen einer beginnenden Gerinnung bis zur beendeten Serumauspressung. Kommen operative Eingriffe hinzu, so wird diese verkürzte Blutgerinnung noch beschleunigt, bei gleichzeitiger erheblicher Verkürzung des Gerinnungsablaufs. Die Norm wird nach etwa drei bis vier Tagen wieder erreicht. Bei älteren Leuten (jenseits 35) bleiben Verkürzung der Gerinnungszeit und des Gerinnungsablaufs manchmal sehr lange bestehen. Er gibt der Meinung Ausdruck, daß dadurch eine gewisse Emboliegefahr besteht. Der Leber und ihren Schäden schreibt er eine besondere Bedeutung bei den Störungen der Blutgerinnung zu.

Bültemann fand eine regelmäßig auftretende Verkürzung der Blutgerinnungszeit in den ersten Tagen nach der Operation, und bei sämtlichen untersuchten Thrombosefällen eine deutliche Verkürzung der Blutgerinnungszeit für mehrere Tage, bevor sich klinisch die Anzeichen für eine Thrombose bemerkbar machten. Bei einem ähnlichen Fall soll darauf noch einmal Bezug genommen werden.

Kausch, der hauptsächlich bei gynäkologischen Eingriffen Verkürzungen der Gerinnung beobachtet hatte, versuchte, dem durch Thyreoidingaben als Thrombosephrophylaktikum entgegen zu treten, erreichte aber dadurch nur in der Minderzahl der Fälle eine mäßige Gerinnungsverzögerung.

Kurz und Fuhrmann, die den Einfluß von Operationen auf die einzelnen Phasen der Gerinnung untersucht haben, fanden die Thrombin- bzw. Fibrinogenmengen etwa vom zweiten bis sechsten Tage nach der Operation deutlich vermehrt, und glauben damit die Gerinnungsverkürzung erklären zu können, die F. bei 90 Prozent der Fälle mit etwa 30 Prozent am zweiten bis vierten Tag angibt und die bei kom-

plikationslosen Fällen erst am achten bis zehnten Tage wieder dem Ausgangswert nahe kommen.

Erwähnen muß ich hier auch die seit langem bekannten Blutgerinnungsveränderungen bei Ikterus, die jeder Chirurg kennt und fürchtet, wenn sie als postoperative Nachblutungen auftreten, da sie häufig letalen Ausgang haben. Die durch Versuche erhärtete Meinung Wuhrmanns geht dahin, die Gerinnungsstörungen bei Ikterus, gleichgültig welcher Genese, auf eine Verminderung des Thrombogens bzw. eine Erhöhung des schon erwähnten antikoagulierend wirkenden Stoffkomplexes über das physiologische Maß hinaus zu erklären. Aehnliche Versuche stellte Barlik an und kam zu den gleichen Ergebnissen.

Die Erfahrung, daß die Blutgerinnungsveränderungen bei Ikterus durchaus unregelmäßig und verschiedenartig sind, bestätigten die Versuche von Morawitz und Bierich. Sie wiesen darauf hin, daß zwischen der Blutungsneigung und dem Grad des Ikterus keine strenge Parallelität besteht, sondern daß es auf den Grad der Leberschädigung ankomme.

Es ist interessant, daß auch die Vermutung ausgesprochen wird, daß nicht nur chemisch-substantielle Veränderungen im Blut für veränderte Gerinnung maßgeblich sind, sondern daß auch nervöse Komponenten dabei sein können. So meint Subakow, daß Schwankungen wahrscheinlich mit dem Tonus des vegetativen Nervensystems zusammenhängen. Dabei soll der erhöhte Tonus die in den Organen vorhandenen Vorräte koagulierender Fermente mobilisieren und die Gerinnungsfähigkeit fördern.

Zu dieser Arbeit wurden außer einer Reihe Vorversuchen an gesunden Menschen (Soldaten) zunächst über hundert Blutgerinnungszeitbestimmungen an 25 Patienten durchgeführt, die mit den verschiedensten Erkrankungen in chirurgischer Behandlung waren.

Um von möglichst gleichen Vorbedingungen ausgehen zu können, wurde später noch eine weitere Reihe von Versuchen an zehn Blinddarmoperierten unternommen, und zwar nur bei Männern im Alter von 19—26 Jahren. Dabei wurde nur Chloräthyl-Aethernarkose angewandt.

Methodik der Versuche.

Es gibt eine große Anzahl von Methoden zur Bestimmung der Blutgerinnungszeit, von denen W. Schultz sagt, daß sie um so weniger Aussicht auf Erfolg haben, je komplizierter die

Apparatur ist. Einen Anspruch auf große Genauigkeit können sie alle nicht erheben, hauptsächlich deswegen nicht, weil sich das Ende des Versuchsablaufs, wozu man den Beginn oder die Schlußphase der Gerinnung (Serumauspressung) nehmen kann, nicht ganz genau bestimmen läßt.

Immerhin wurde bei den Vorversuchen, die gleichzeitig der Erprobung der verschiedenen Methoden dienten, gefunden, daß man unter peinlich genauer Einhaltnug der Versuchsgrundbedingungen Werte bekommt, die zum Vergleich durchaus geeignet sind, und darauf kam es hier ja allein an.

Es wurde von allen Patienten mindestens ein Versuch vor der Operation gemacht, um einen Ausgangswert zu haben, und der nächste folgte dann unmittelbar nach dem Eingriff. Dann folgten in der Zeit vom zweiten bis zehnten Tage nach der Operation verschiedene Versuche, wo also nach T ö n n i s von den vielfachen Wirkungen der Operation auf den Organismus nur noch die der Wunde geblieben ist.

Am günstigsten erwies sich eine etwas modifizierte Methode von F o n i o:

Aus der Armvene werden 2,5 ccm Blut entnommen und sofort in ein Uhrschälchen getan, das in eine feuchte Kammer gesetzt wird. Dann wird der Eintritt der Gerinnung gestopt.

Dabei hat man folgende Einzelheiten genau zu beachten, die im höchsten Grade ausschlaggebend für die Genauigkeit und Vergleichbarkeit der Versuche waren.

Die Patienten müssen — in Bezug auf ihre Nahrungsaufnahme — immer im gleichen Zustand punktiert werden, am besten morgens nüchtern.

Die Vene darf nur ganz kurz gestaut werden, um eine Kohlensäureanreicherung zu vermeiden (D e e t j e n, T ö n n i s). Dabei muß sicher punktiert werden, um eine Beimischung von Gewebssaft möglichst auszuschließen.

Die Blutmenge muß immer genau die gleiche sein.

Das Uhrschälchen muß immer gleich groß sein und gleichen Krümmungsradius besitzen (W ö h l i s c h).

Um die rein physikalischen Einwirkungen auf den Gerinnungsablauf möglichst herabzusetzen, sind die Uhrschälchen paraffiniert worden (K l i n g e r: zwei Teile par. liqu., ein Teil apr. sol.). Das bedeutet gleichsam eine Uebersetzung in größere Zeitverhältnisse.

Daß die Temperatur bei der Gerinnung eine ausschlaggebende Rolle spielt, ist seit langem bekannt (B ü r k e r). Des-

halb werden die mit Blut beschickten Schälchen in eine feuchte Kammer (Petrischale mit feuchter Gaze ausgelegt) von immer gleicher Temperatur gelegt, nämlich 20 °.

Die leeren Gläschen dürfen vorher nicht in der feuchten Kammer gewesen sein, da sie sonst mit kleinen Wasserbläschen beschlagen.

Nach Einhaltung dieser Bedingungen kommt es noch darauf an, immer den gleichen Punkt als Beginn und Ende der Gerinnung festzuhalten. Es wurde die Zeit genommen, die vergeht vom Herausnehmen der Nadel aus der Vene bis zu dem Augenblick, in dem man das Uhrschälchen senkrecht stellen kann, ohne daß das Blut sich noch irgend wie bewegt, auch innerhalb der Masse selbst.

Die praeoperativen Werte lagen dabei im allgemeinen zwischen 15—20 Minuten.

Wenn man die Zeit vom oben genannten Endpunkt der Gerinnung bis zur Serumauspressung noch kontrolliert, hat man gleichzeitig die Möglichkeit, den Gerinnungsablauf selbst noch zu beurteilen.

Ein Teil der Fälle wurde nach der Methode von Milian untersucht: Man fängt mehrere — aus einem Einstich mit der Frank'schen Nadel spontan abgehende — Blutstropfen auf einem Objektträger auf, den man vorher mit Alkohol und Aether gut gereinigt hat. Alle Tropfen unter 4 und über 6 mm wischt man weg und legt den Objektträger ebenfalls in eine feuchte Kammer. Als Ende der Gerinnungszeit nimmt man den Zeitpunkt, an dem beim Senkrechthalten des Objektträgers keine Bewegung innerhalb der einzelnen Bluttropfen (Absinken der dunklen Massen) mehr festzustellen ist. Die praeoperativen Werte lagen hierbei im allgemeinen zwischen 5 und 9 Minuten.

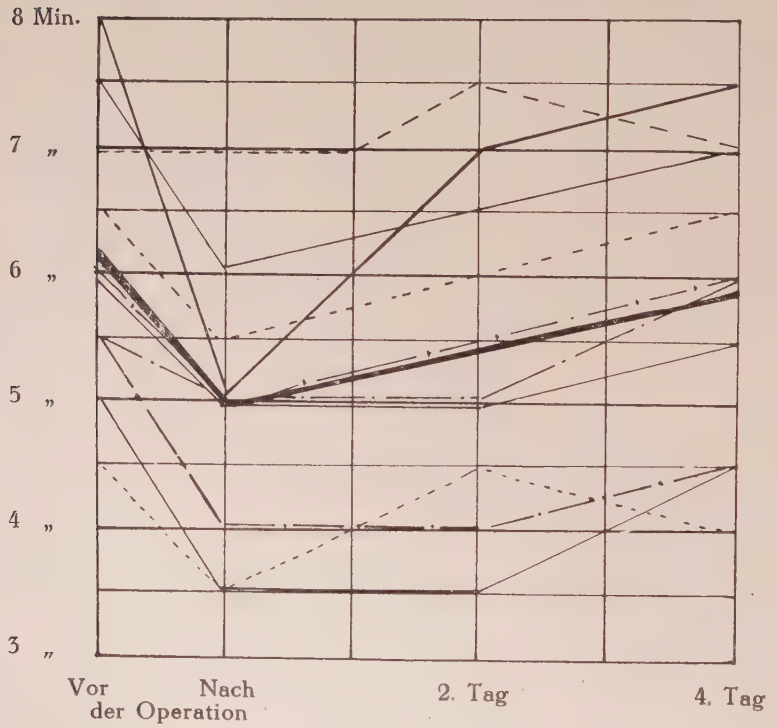
Die zehn Blinddarmoperierten wurden nach der bekannten Methode von Bürker untersucht. Dabei wird in die Höhlung eines hohl geschliffenen Objektträgers, der in einer feuchten Kammer liegt, ein Tropfen destilliertes Wasser gebracht und in diesen ein Tropfen Blut von der Fingerkuppe herabgetropft. Alle 30 Sekunden fährt man mit einem ausgezogenen Glasstab durch den Tropfen hindurch, und zwar jedesmal in anderer Richtung. Mit eintretender Gerinnung bleibt ein Fibrinfaden hängen. Bei einer konstanten Temperatur von 22 ° ergibt sich eine Normalzeit von 6—7 Minuten.

Name	Alter	Operation (Krankheit)	am	Versuch vor der Op.	unmittelb nach d.
Herr St.	26	Billroth 2	11. 3. 38	20 Min.	14 Min.
Herr M.	17	Appendekt.	11. 3. 38	21 „	16 „
Frau R.		Laparotomie (Netzturmor)	14. 3. 38	15 „	9 „
Herr B.	27	Magenresekt.	30. 4. 38	8 „	5 „
Herr G.	76	Amputation (Oberschenkel)	30. 4. 38	9 „	8 „
Frau B.	54	Laparotomie (inop. Duod. Gall. Tumor)	2. 5. 38	25 „	20 „
Herr G.	33	Leistenhernie	2. 5. 38	7 „	5 „
Frau D.	56	Cholecystektom.	4. 5. 38	11 „	11 „
Frau K.	67	Laparotomie (Ikterus)	4. 5. 38	10½ „	11½ „
Frau K.	62	Probeexcis. (Mamma Ca)	7. 5. 38	6 „	5 „
Frau K.		Mamma Amputat.	14. 5. 38	6 „	4 „
Herr H.	76	Dopp. Leist. Hern. (Lokal Anästh.)	7. 5. 38	7 „	5½ „
Herr Sch.	76	Anus praeternat.	7. 5. 38	20 „	16 „
Frau H.	26	Appendektomie	7. 5. 38	14½ „	12½ „
Frau M.	40	Uterusmyom	9. 5. 38	16 „	12 „
Herr W.	61	Laparotomie (Inop. Magen Ca)	9. 5. 38	14 „	13 „
Herr W.		Laparotomie (Colon Ca)	14. 5. 38	17 „	14½ „
Frau Sch.	68	Billroth 2	16. 5. 38	21 „	14 „
Herr St.	39	Leistenhernie	27. 5. 38	18 „	13 „
Herr G.	31	Appendektomie	30. 5. 38	14½ „	13 „
Frau U.	52	Appendektomie	30. 5. 38	19 „	15 „
Frau R.	56	Magen Ca	14. 5. 38	20½ „	18 „
Frau W.	44	Cholelithiasis	25. 5. 38	19½ „	14 „
Frau Sch.	58	Mamm. Amputat. (Ca)	13. 6. 38	22 „	17 „
Herr Sch.	54	Billroth 2 (Ulcus ventr.)	15. 6. 38	12 „ !!	11 „
Herr K.	21	Rippenresektion (Pleuraemphysem)	15. 7. 39	15 „	13 „

2. Versuch	3. Versuch	4. Versuch	Methode	Anmerkungen
Tag 18 Min.	4. Tag 17 Min.	5. Tag 20 Min.	Fonio	5. Tag wieder normal
Tag 17 „	5. Tag 16 „	9. Tag 18 „	Fonio	Trotz glatten Verlaufs über 1 Woche verkürzt
Tag 10 „	9. Tag 12 „	11. Tag 12 „	Fonio	Pneumonie hinzugetreten, über 1 Woche verkürzt
Tag 5½ „	4. Tag 7½ „		Milian	5. Tag normal
Tag 9 „	4. Tag 8½ „		Milian	Pneumonie, Exitus
enzustand erlaubt keine weiteren Punktionen. Bluttransfusion n. d. Op.				
Tag 7 Min.	5. Tag 7½ „		Milian	2. Tag normal
Tag 13 „	7. Tag 12 „	9. Tag 12 Min.	Milian	
Tag				Exitus card. Insuff.
Tag 6 „			Milian	Unterschied zwischen kleinem u. großem Eingriff
Tag 4 „	4. Tag 4 „		Milian	
Tag 6 „	5. Tag 7½ „		Milian	
Tag 14 „	5. Tag 13½ „	8. Tag 15 „	Fonio	Ueber eine Woche deutl. Herabsink. hinzugetr. eitr.
Tag 16 „			Fonio	Peritonitis steigt über Ausgangswert
Tag 15 „	6. Tag 16 „	7. Tag 16 „		
Tag 12 „				Starke Kachexie vor der Op. Exitus 1 Tag nach Op.
Tag 17 „	4. Tag 15 „	16. Tag 16½ „	Fonio	
Tag 18 „	4. Tag 20½ „		Fonio	4, Tag normal
Tag 15 „	2. Tag 15 „	3. Tag 18 „	Fonio	3. Tag normal, bis 2. Tag 38 Temper.
Tag 14 „			Fonio	2. Tag normal
Tag 16 „	3. Tag 18½ „		Fonio	3. Tag normal
Tag 22 ! „	5. Tag 20 „	8. Tag 18 „	Fonio	Leichte Pneumonie?
Tag 19 „	3. Tag 19 „		Fonio	Trotz Ikterus deutliche Beschleunig.
Tag 7 „	3. Tag 22 „	9. Tag 21 „	Fonio	
Tag 10½ „	4. Tag 12 „	7. Tag 14 !! „	Fonio	Nicht erklärliche Ausnahme
Tag 13½ „	5. Tag 13 „	10. Tag 14 „	Fonio	Oberschenkel-
Tag 12 „	12. Tag 11 „	16. Tag 14 „		Thrombose, die klinisch am 12, Tage post op. manifest

10 Fälle von Wurmfortsatzoperation.

Name	Alter	Vor d. Operat.	Nach d. Operat.	2. Tag	4. Tag
K.	21	7½	6	6½	7
Sch.	24	6	5	5½	6
M.	19	7	7	7½	7
S.	22	5	3½	3½	4½
B.	22	5½	5	5	6
B.	26	8	5	7	7½
P.	20	6½	5½	6	6½
R.	23	5½	4	4	4½
A.	20	4½	3½	4½	4
C.	21	6	5	5	5½
Durchschnitt		6,1	5,0	5,4	5,9



Ergebnisse.

Schon die Vorversuche an Soldaten und die praeoperativen an den Patienten ergaben große physiologische Breite der Blutgerinnungszeit.

Ueber die Ergebnisse ist zunächt zu sagen, daß ich, von den Ikterus-Fällen abgesehen, in allen Fällen unmittelbar nach der Operation, also übereinstimmend mit Geisendörfer, deutliche Gerinnungs- und Ablaufverkürzung beobachtet habe.

Im teilweisen Gegensatz zu oben angeführten Autoren habe ich bei den zunächst untersuchten 25 Patienten an den auf die Operation folgenden Tagen keine gleichmäßigen Gerinnungsveränderungen gesehen, die sich etwa zeitlich gesetzmäßig erfassen ließen. Zum Teil waren sie so unbedeutend, daß sie im Bereich der Fehlergrenze lagen, die trotz aller geschilderter Sorgfalt der Versuche verhältnismäßig hoch zu sein schien. Trotzdem waren die Untersuchungen in vielen Einzelfällen interessant und aufschlußreich.

Bei der zweiten Gruppe, die noch unter wesentlich einheitlicheren Bedingungen untersucht wurde, wiesen die Ergebnisse jedoch so viel Gemeinsamkeiten auf, daß sie — kurvenmäßig erfaßt — ein einander ähnliches Bild boten.

Die Gerinnungszeitverkürzungen gegenüber den Ausgangswerten schwankten bei der ersten Gruppe unmittelbar nach der Operation zwischen 7 Prozent und 40 Prozent, wobei der Durchschnittswert ohne die beiden Ikterus-Fälle etwa 22 Prozent betrug. Hierbei ließ sich kein Wirkungsunterschied zwischen verschiedenen Narkosearten feststellen, z. B. Evipan, Evipan-Aether, Chloräthyl-Aether. Auch eine in Lokalanäthesie operierte Leistenhernie ergab keine Abweichung. Chloroformnarkose kam in keinem Falle zur Anwendung.

Vom zweiten Tage nach der Operation an, wo also nur noch die Wundstoffwechselprodukte für eine veränderte Gerinnung in Frage kommen, wiesen die Gerinnungszeiten starke Schwankungen mit der Tendenz des langsamen Ansteigens zur Norm auf.

Im Hinblick auf die Beobachtung, daß die am meisten emboliegefährdtete Zeit die zweite Woche nach der Operation sei (Storz), wurden nach Möglichkeit Versuche bis in diese Zeit hinein gemacht. Dabei wurde in etwa 1/4 der Fälle (außer den Ikterus-Kranken), ein beschleunigter Gerinnungsbeginn und Ablauf festgestellt, der über eine Woche anhielt. Auffallend war, daß dabei eine ganz glatt verlaufende Appen-

dektomie war. Zum größten Teil kehrten die Werte jedoch im Zeitraum vom zweiten bis fünften Tag post operationem annähernd wieder zu ihrem Ausgangswert zurück, oder überstiegen ihn sogar.

Einen Anhaltspunkt für den Vorschlag der Carcinomfrühdiagnose aus veränderten Blutgerinnungen, der von B o c k und R a u c h e ausging, wurde nicht gefunden, da die Carcinom-Fälle sich weder praeoperativ noch postoperativ von den anderen unterschieden. Der höchste Wert bei den Ausgangsversuchen wurde allerdings bei einem großen inoperablen, bösartigen Duodenum-Gallentumor erreicht, wo aber auch Ikterus vorlag. Dieser Fall war noch durch eine unmittelbar nach der Operation vorgenommene Bluttransfusion bemerkenswert. Trotz eines verhältnismäßig hohen Blutverlustes bei der Laparotomie und nachfolgender Transfusion war die Gerinnungszeit aber nur um 20 Prozent verkürzt. Die Sektion ergab einen eingeklemmten Choledochusstein.

Der Einfluß, den die Größe des Eingriffs auf die Gerinnung ausübt, war an einer Patientin gut nachzuweisen, bei der bei einem Mammacarcinom aus verschiedenen Gründen zwischen der vorgenommenen Probeexcision und der Amputation eine Zeit von einer Woche lag. Nach der Probeexcision war zunächst ein um etwa 16 Prozent beschleunigter Gerinnungsbeginn festzustellen, der aber bereits am zweiten Tage wieder behoben war. Nach der Amputation betrug die Gerinnungszeitverkürzung 33 Prozent auch noch am zweiten Tage nach dem Eingriff.

Bei einem Fall, dessen Verkürzung über eine Woche angehalten hatte, und die dann eher noch stärker wurde, ergab die Sektion eine hinzugetretene eitrige Peritonitis.

In einem Fall von akuter Appendicitis überstieg der Wert des dritten Tages nach der Operation den Ausganswert um 10 Prozent.

Ein Kranker mit einer Rippenresektion nach Pleuraempyem, der länger untersucht wurde, weil die Gerinnungszeit nur zögernd zu normalen Werten zurückkehrte, zeigte plötzlich am elften Tage wieder eine auffällige Verkürzung der Gerinnungszeit. Am nächsten Tage waren klinisch die sicheren Zeichen für eine Oberschenkelthrombose vorhanden. Am 16. Tage war die Gerinnung wieder auf praeoperativen Werten angelangt. Das ist eine Bestätigung der oben angeführten Erfahrungen B ü l t e m a n n s. Wenn es ein sicheres Thromboseprophylaktikum gäbe, könnte das ein Anreiz sein, postoperativ

regelmäßige Blutgerinnungszeitbestimmungen durchzuführen. Aus einer hohen oder niedrigeren Gerinnungszeit vor der Operation allein läßt sich nichts auf die Reaktion nach der Operation schließen, da es keine allgemeinen Normalzeiten gibt, wie die Versuche gezeigt haben.

Immerhin ergab die Serie von Versuchen an zehn Blinddarmoperierten doch eine Art Normalkurve, die bei weiteren Blutgerinnungszeituntersuchungen als Anhalt dienen kann.

Die Ursache der veränderten Blutgerinnungszeit nach Operationen war aus den Versuchen nicht festzustellen, sondern es wurde nur die besondere Gerinnungsneigung zu veranschaulichen versucht.

Ob die erhöhte Gerinnungsbereitschaft durch vermehrten Thrombozytenzerfall, durch die Zerfallsprodukte des Wundstoffwechsels und dadurch freiwerdende „Zymoplastische Substanzen" (A. Schmidt) ausgelöst wird, oder ob es, wie Storz vermutet, durch zu starke Austrocknung des Organismus — wofür er zu starkes Abführen und Dursten vor der Operation mitverantwortlich macht — zu kolloidalen Zustandsänderungen des Blutes mit Neigung zu beschleunigter Gerinnung kommt, kann nach den Versuchen nicht entschieden werden.

Zusammenfassung.

Bei über 100 Blutgerinnungszeitbestimmungen an fünfundzwanzig Patienten nach Methoden von Fonio und Milian wurde bei allen mit Ausnahme von drei Ikterus-Fällen eine Verkürzung der Blutgerinnungszeit von durchschnittlich 22 Prozent unmittelbar nach der Operation gefunden. In der Zeit vom zweiten bis fünften Tag nach der Operation wurde im allgemeinen annähernd der Ausgangszustand wieder erreicht, jedoch in so schwankender, unregelmäßiger Art, daß sich eine gesetzmäßige Anordnung nicht feststellen ließ.

Besonders deutliche Gerinnungszeitverkürzung bei großen Eingriffen und großen Wundflächen war nur vereinzelt festzustellen.

Eine weitere Serie von Versuchen an zehn Blinddarmoperierten, die unter besonders weitgehenden gleichen äußeren Bedingungen nach der Methode von Bürkner vorgenommen wurden, ergab verhältnismäßig übereinstimmende Kurven, so daß aus ihren Durchschnittswerten eine Art Normalkurve der postoperativen Blutgerinnungszeit gezeichnet werden konnte.

In etwa 1/4 der Fälle hielt die Gerinnungsverkürzung über eine Woche an, was im Hinblick auf eine vermehrte Embolienneigung in dieser Zeit und den Zusammenhang von Blutgerinnung und Thrombose bedeutsam erscheint.

———————

Am Ende meiner Arbeit erlaube ich mir, Herrn Professor Dr. Strauss für die Anregung zu dieser Arbeit meinen aufrichtigen Dank zu sagen.

———————

Schrifttum.

Schmidt, A.: Ueber den Faserstoff und die Ursache seiner Gesinnung. 1861.
— Zur Blutlehre. Leipzig 1892.
Fonio: Handb. der norm. und path. Physiol. Bd. 6, Teil I, 1928.
— Arch. Klin. Chir. 152, 52. Tag, 1928.
— Schwz. med. Wschr. 1929, S. 689—693.
Seemen u. Binswanger: D. Zeitschr. Chir. Bd. 209.
Tönnis: Habilschr. Würzburg 1929.
Morawitz: Arch. Klin. Med. 29, 1 u. 25, 1904.
— Abderhaldens Handb. d. biol. Arbeitsmeth.
— Handb. d. Inneren Med. Bd. 4.
Bordet: Ann. Inst. Pasteur 34, 36. 1920.
Nolf: De quelques traveaux récuels sur sa physiologie de la coagulation du sang. Sang. 10, 257—278 (1936).
Schittenhelm: Handb. der Blutkrankh. 1925.
Löhr: D. Ztschr. f. Chir. Bd. 183, 1923.
Düttmann: Bruns Beitr. Bd. 192, 1927.
Beresow: Arch. f. klin. Chir. Bd. 144, 149. 1927.
Hekma: Biochem. Zeitschr. Bde. 62—64, 73, 74, 77.
Barkan: Biochem. Ztschr. Bd. 136.
Dykerhoff u. Kürten: Biochme. Ztschr. Bd. 284, 1936.
Herzfeld u. Klinger: Biochme. Ztschr. Bd. 71, 75, 82.
Loncks u. Scott: Amer. I. of Physiol. 76, 1926, 91, 1929.
Lenggenhager: Schweiz. med. Wschr. 1935.
Wöhlisch: Klin. Wschr. 1932, 1, 118—121, 161—164.
Schultz, W.: nach: Hirschfelds Handbuch der allgemeinen Haematologie, 1932.
Dahle: Norsk. Mag. Laegevidensk. 92, 1932.
Stromberg: Biochm. Ztschr. Bd. 37, S. 177, 218.
Cazzamali: Arch. Ital. Chir. 1934.
Zagarese: Med. nav. e. colon. 40, 1934.
Robineau: Bull. Soc. Nat. Chir. Paris 59, 1933, S. 1539.
Conheim: nach: Morawitz-Dennecke, Handb. d. Inn. Med. 4 Bd.
Wuhrmann: Dtsch. Arch. Klin. Med. 179, 1936.
Geisendörfer: Dtsch. Ztschr. Chir. 246, S. 88—94, 1936.
Subakov: Nov. Chir. Arch. 30, 342—353, 1934 (Russisch).
Bültemann: Zbl. Gynäk. 1939, 1218—1227.
Kausch: Mschr. Geburtsh. 98, 1934, S. 1—9.
Kurz: Breslau Med. Diss. 1936.
Fuhrmann: Breslau Med. Diss. 1936.
Storz: Klin. Wschr. 1938, Nr. 8, S. 257.
Barlik: Arch. f. klin. Chir. 176, 1933, S. 252—291.
Morawitz u. Bierich: Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 56, 1906, S. 115—128.

Lebenslauf.

Am 24. Februar 1914 wurde ich, Otto Heinz Bock, in Mühlhausen i. Thür. geboren. Ich besuchte dort zunächst die Volksschule und dann die Oberrealschule bis zur Quarta. Infolge Versetzung meines Vaters kam ich danach in die Untertertia des Reform-Realgymnasiums zum „Heiligen Geist" in Breslau, das ich Ostern 1933 mit der Reifeprüfung verließ. Ich begann nun in Breslau Medizin zu studieren und bestand nach dem zweiten Semester das Vorphysikum. Das vierte Semester hörte ich in Berlin und ging anschließend ein halbes Jahr in den Freiwilligen Arbeitsdienst. Nach dem fünften Semester bestand ich in Berlin das Physikum. Nach dem sechsten Semester trat ich im Herbst 1936 in das Sanitätskorps der Wehrmacht ein. Im Juni 1939 beendete ich das medizinische Staatsexamen in Berlin mit der Note „gut" und wurde zum Standortlazarett Hamburg versetzt. Im September dieses Jahres bekam ich infolge der veränderten Verhältnisse vorzeitig die Approbation.